

Neurotransmitters, neuropeptiden en mogelijke behandeling van seniele dementie

Citation for published version (APA):

Jolles, J. (1984). Neurotransmitters, neuropeptiden en mogelijke behandeling van seniele dementie. In *Ouder Worden Nu* (pp. 69-72). Gerontologisch Instituut Amsterdam.

Document status and date:

Published: 01/01/1984

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

NEUROTRANSMITTERS, NEUROPEPTIDEN EN MOGELIJKE BEHANDELING VAN SENIELE DEMENTIE

J. Jolles; Wetenschappelijk hoofdmedewerker, neuropsycholoog en neurochemicus, Psychiatrische Universiteitskliniek Utrecht, Nederland.

Vrij algemeen wordt heden aangenomen dat in meer dan de helft van de gevallen van seniele dementie (SD) sprake is van een seniele dementie van het Alzheimer type (SDAT). Bij deze en andere degeneratieve vormen van dementie (SDAT, M. Parkinson, M. Pick, M. Huntington en anderen), lijkt een analyse van neurotransmittersystemen waardevolle informatie te kunnen geven over de selectiviteit van het degeneratieproces. De vaststelling van een biochemisch defect kan van belang zijn om inzicht te krijgen in het pathologisch proces dat ten grondslag ligt aan de gedrags-, cognitieve-, en emotionele stoornissen bij SD. Bovendien suggereert zulks een mogelijk effectieve behandelstrategie analoog aan de succesvolle toepassing van de dopamine precursor L-dopa bij de ziekte van Parkinson. Zie 1 tot 3.

Neurotransmitter- en neuropeptidenveranderingen bij SDAT.

Er zijn sterke aanwijzingen dat neurotransmitter specifieke neuronen degeneratie ten grondslag ligt aan SDAT. Zo heeft neurochemisch onderzoek aangetoond dat het acetylcholinesysteem anders functioneert. Er is bij SDAT patiënten sprake van een aanzienlijk gereduceerde acetylcholine synthese terwijl ook het acetylcholinesterase is gereduceerd bij SDAT. Echter, de postsynaptische acetylcholine receptoren zijn niet gereduceerd hetgeen als een aanwijzing wordt gezien dat het gehele presynaptische cholinerge neuron is gedegeneroerd. Deze cholinerge stoornis blijkt redelijk specifiek te zijn; niet alle cholinerge systemen gaan evenzeer achteruit. Het zijn vooral de cholinerge banen die vanaf het niveau van de basale ganglia projecteren naar de cortex en naar de hippocampus. Theoretisch kan dit erop wijzen dat er bij de ontwikkeling van de dementie in de tijd eerst sprake is van degeneratie van die subcorticale neuronen en later, of secundair daaraan, een degeneratie van neocortex systemen. Die secundaire degeneratie zou dan tot stand komen omdat die systemen als het ware gedeïnnerveerd zijn.

Een dergelijke degeneratie van neuronen is ook aangetoond voor noradrenerge neuronen die vanuit dieper gelegen structuren projecteren naar de neocortex. Ook voor andere neurotransmitters en voor de recent ontdekte klasse van neuropeptiden zijn aanwijzingen verkregen voor selectieve degeneraties. Het belang van deze bevindingen voor de behandeling van de seniele dementie hangt samen met de veronderstelling dat de zich ontwikkelende dementie kennelijk een uitwendig zichtbare uiting is van een stoornis in het biochemisch functioneren, die weer aanleiding geeft tot celdegeneratie en dus anatomische schade. In theorie zou deze biochemische verstoring opgeheven kunnen worden met biochemische middelen. Dit is wat er in klinische studies reeds enkele jaren geprobeerd wordt:

Klinisch geneesmiddelenonderzoek.

De meeste op psychofarmacologische behandeling gerichte studies zijn verricht met SDAT-patienten en de farmacologische ingreep betrof stoffen die de acetylcholinerge neurotransmissie beogen te verhogen. Er zijn vooral veel studies verricht met acetylcholine precursors zoals lecithine en choline. Met deze twee stoffen zijn een vrij groot aantal studies verricht. De resultaten daarvan zijn echter over het algemeen zeer teleurstellend geweest. In de eerste, open studies is gewag gemaakt van een groot therapeutisch effect. Latere studies hebben echter deze klinische indruk niet kunnen objectiveren. Een tweede behandelstrategie met cholinerge farmaca betreft het gebruik van fysostigmine. Deze stof zorgt voor een toename van de activiteit van cholinerge neuronen door competitieve remming van postsynaptische acetylcholinesterases. De tot nu toe verrichte klinische studies laten zien dat dit farmacon in staat is lichte tot matige verbetering van cognitieve functies te bewerkstelligen. In alle studies was het effect echter van tijdelijke aard. Ook de behandeling met cholinomimetica welke direct postsynaptisch aangrijpen (bijvoorbeeld arecoline) heeft tot nu toe niet geleid tot een klinisch bruikbaar farmacon. Ook van catecholamine agonisten en antagogenisten is wel te verwachten dat dezen een effect kunnen hebben op de cognitieve veranderingen bij dementie, maar klinische studies hiermee zijn nog nauwelijks verricht door het gebrek aan specifiek werkende stoffen zonder bijwerkingen.

Recentelijk is men geïnteresseerd geraakt in het gebruik van neuro-peptiden in de kliniek. Deze stoffen bleken bij proefdieren in staat te zijn om aspecten van het leervermogen te verbeteren. Alle beschikbare gegevens wijzen erop dat de gedragseffecten berusten op een directe werking van de peptiden op het centrale zenuwstelsel. Er zijn twee in het klinisch geneesmiddelenonderzoek met seniele dementie relevante stoffen: De ene klasse betreft verbindingen die afgeleid zijn van het hormoon vasopressine. De klinische studies met deze vasopressine-achtige stoffen hebben in hun algemeenheid laten zien dat oudere mensen, en demente patienten in zeer vroege stadia van het dementeringsproces het meeste baat hebben bij de behandeling. Het lijkt er sterk op dat deze stoffen geen effect meer sorteren als er sprake is van min of meer ernstige beschadiging van het centraal zenuwstelsel. Een aantal auteurs suggereert dat de door hun behandelde oudere mensen niet zozeer een duidelijk verbeterd geheugen hadden na vasopressinebehandeling alswel dat de patienten wat energiekeker waren en minder depressief. De tweede klasse van peptiden die in de behandeling van seniele dementie relevant geacht worden zijn de peptiden die verwant zijn aan het hypofyse hormoon ACTH. De tot nu toe verrichte studies met de ACTH-achtige stoffen bij de mens hebben verschillende resultaten opgeleverd, afhankelijk van de aard van de toediening van deze stoffen. Met acuut toegediende ACTH-achtigen is alleen een effect gevonden op de volgehouden aandacht: het lijkt erop dat de behandelde persoon gedurende langere tijd gemotiveerd en gericht bezig kan zijn met een vrij monotone taak. Met subchronisch toegediend peptide lijkt daarentegen een stemmingsverbeterend effect op te treden. Bij bejaarden lijdend aan milde cog-

tieve functiestoornissen is bijvoorbeeld vastgesteld dat er sprake was van een significante afname van "depressie", en een toename in het gevoel van "de dingen aan te kunnen". Effecten ten aanzien van sociaal gedrag en het open staan voor contacten met andere patiënten en verpleging zijn ook gerapporteerd. Met betrekking tot alle nu genoemde stoffen kan in geen geval geconcludeerd worden tot het bestaan van een duidelijk klinisch bruikbaar effect.

Concluderende opmerkingen.

De tot nu toe verzamelde kennis omtrent de relatie tussen neurotransmitters, neuropeptiden en seniele demantie heeft tot nu toe enig inzicht gegeven in de mogelijke pathogenese van het ziektebeeld, en de strategieën volgens welke gestreefd wordt naar een effectieve farmacotherapie. Het is duidelijk dat er heden geen farmaca uit de besproken groepen reeds in klinisch bruikbare en therapeutisch effectieve vormen voor handen zijn. Dat geldt overigens ook voor andere- in de geriatrie veel gebruikte farmaca zoals hydergine en piracetam. In de toekomst zullen analoga moeten worden ontwikkeld met een specifiekere werking en (met name geldt dit voor de neuropeptiden) grotere resistentie tegen enzymatische afbraak. Zulks zou de bereikbaarheid van het centraal zenuwstelsel vergroten en dus ook het therapeutisch effect.

Onze toenemende kennis omtrent de localisatie van het dysfunctioneerend cerebraal substraat suggereert dat er toenemende mogelijkheden zijn met betrekking tot de "vroegdiagnostiek". Immers, de diagnostiek van de seniele demantie vond tot dusver gewoonlijk plaats aan die patiënten waarbij reeds klinisch duidelijk sprake was van een algeheel verval van hogere cognitieve functies (zoals geheugen, taal, gedragsplanning, fysioconstructie e.d.). Dus op een moment dat neuropsychologisch en neurologisch gezien reeds van uitvoerige neocortexschade sprake is. Op grond van de gegevens omtrent neuronen degeneratie wordt duidelijk dat we moeten kijken naar subtielere veranderingen in de snelheid van informatieverwerken en andere maten voor informatieverwerkingsprocessen. Aangezien deze theoretisch berusten op de activiteit van de bij SD degenererende stijgende neuronenbanen. Ook van belang is de hypothese dat de oorzaak van SDAT gezocht moet worden in biochemische dysfuncties die zich niet primair neocorticaal dan wel subcorticaal manifesteren. Het is te hopen en verwachten dat de bevindingen uiteindelijk zullen kunnen leiden tot een vorm van preventie of tot een interventie in het ziekteproces op het moment dat niet van uitgebreide corticale schade en dus van voortgeschreden demantie sprake is.

Literatuur.

1. J. Jolles. Neurotransmitters, neuropeptiden en (seniele) demantie. Moderne Geriatrie, 1984 in druk.
2. J. Jolles en W.M.A. Verhoeven. Psychofarmacologische behandeling van cognitieve functiestoornissen bij de ouder wordende mens: huidige mogelijkheden. Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie 1984; 4: 139-150.
3. J. Jolles. (Pre)seniele demantie: neuropsychologische diagnostiek

en behandeling met gedragsactieve neuropeptiden. COBO Bulletin
(coördinatiecommissie klinisch-chemisch en neurobiologisch onder-
zoek van de sectie Geestelijke Gezondheidszorg van de Nationale
Ziekenhuisraad), 1984; 17: 12-17.